

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE
CURSO DE FARMÁCIA

ALZIRA TEREZA BATALHA DE MEDEIROS

**RESISTÊNCIA BACTERIANA ÀS FLUOROQUINOLONAS: UM DESAFIO DA
PRÁTICA CLÍNICA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS.**

MOSSORÓ/RN
2019

ALZIRA TEREZA BATALHA DE MEDEIROS

RESISTÊNCIA BACTERIANA ÀS FLUOROQUINOLONAS: UM DESAFIO DA PRÁTICA CLÍNICA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS.

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró como exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Me. Francisco Vicente Andrade Neto

MOSSORÓ/RN
2019

M488p Medeiros, Alzira Tereza Batalha de.
Resistência bacteriana às Fluoroquinolonas: um desafio
da prática clínica no tratamento das infecções urinárias /
Alzira Tereza Batalha de Medeiros. – Mossoró, 2019.
33f. : il.

Orientador: Prof. Me. Francisco Vicente Andrade Neto.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade
Nova Esperança de Mossoró.

1. Infecção urinária. 2. Antimicrobianos. 3. Resistência
bacteriana. 4. Resistência às Fluoroquinolonas. I. Andrade
Neto, Francisco Vicente. II. Título.

CDU: 615:616.6

RESISTÊNCIA BACTERIANA ÀS FLUOROQUINOLONAS: UM DESAFIO DA PRÁTICA CLÍNICA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS.

Trabalho de conclusão de curso apresentado pela aluna ALZIRA TEREZA BATALHA DE MEDEIROS do curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de ___ conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Data da apresentação: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Francisco Vicente Andrade Neto (FACENE/RN) Orientador

Prof. Dr. Wesley Adson Costa Coelho (FACENE/RN) membro examinador 1

Prof. Me. Cândida Maria Soares de Mendonça (FACENE/RN) membro examinador

*“ Feliz é aquele que transfere o que
sabe e aprende o que ensina”*

(Cora Coralina)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família pela paciência e pela compreensão durante todo o meu curso.

Ao meu orientador, professor Francisco Vicente por toda a paciência e ajuda durante o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os meus professores do curso de farmácia por todo conhecimento que me proporcionaram a qual contribuiu com o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) representa a segunda principal causa de consulta na prática médica geral, correspondendo por grande parte dos processos infecciosos comunitários e hospitalares, ocorrendo em indivíduos de todas as faixas etárias, acometendo principalmente as mulheres. O aumento nas taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento da ITU, assim como a prevalência de uropatógenos multirresistentes, representa um grande desafio para a saúde, principalmente no âmbito hospitalar, gerando limitações nas opções de tratamento, falha terapêutica e elevados custos a saúde. Sendo assim, o conhecimento epidemiológico e a definição do padrão de susceptibilidade dos agentes etiológicos das ITUs, é fundamental na orientação da escolha adequada dos antibióticos empíricos para tratamento inicial dos pacientes. O objetivo desse trabalho foi analisar, através de uma revisão de literatura integrativa, as evidências disponíveis na literatura sobre a resistência bacteriana às fluoroquinolonas utilizadas no tratamento da infecção urinária, identificamos através dos dados disponibilizados os fatores predisponentes na resistência às quinolonas e abordamos às atuais políticas de racionalização de uso de antimicrobianos. Método: Trata-se de uma revisão de literatura exploratória, do tipo integrativa, a qual terá uma importância fundamental na conexão da investigação científica com a prática, sobretudo no campo da atuação profissional. Foi realizada através da busca de artigos em base de dados on-line Scielo, Lilacs entre outros, que abordam o tema resistência bacteriana às fluoroquinolonas. Resultado: esta pesquisa mostrou e esclareceu a problemática e a necessidade de se controlar a utilização exacerbada da antibioticoterapia empírica, em especial no tratamento das infecções urinárias, utilizando as fluoroquinolonas, tanto no âmbito hospitalar quanto na comunidade, favorecendo dessa maneira uma ascensão da resistência bacteriana à essas drogas.

DESCRITORES: Infecção urinária; Antimicrobianos; Resistência bacteriana; Resistência às Fluoroquinolonas.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) represents the second leading cause of consultation in general medical practice, accounting for most community and hospital infectious processes, occurring in individuals of all age groups, affecting mainly women. The increase in antimicrobial resistance rates used in the treatment of UTI, as well as the prevalence of multiresistant uropathogens, is a major health challenge, especially in hospitals, leading to limitations in treatment options, therapeutic failure and high health costs. Thus, the epidemiological knowledge and the definition of the susceptibility pattern of the etiological agents of UTIs is fundamental in guiding the appropriate choice of empirical antibiotics for the initial treatment of patients. The aim of this study was to analyze, through an integrative literature review, the evidence available in the literature on bacterial resistance to fluoroquinolones used in the treatment of urinary tract infection, identify through available data the predisposing factors in quinolone resistance and address current policies. rationalization of antimicrobial use. Method: This is an exploratory literature review of the integrative type, which will have a fundamental importance in the connection of scientific research with practice, especially in the field of professional practice. It was performed by searching articles in online database Scielo, Lilacs among others, which address the topic bacterial resistance to fluoroquinolones. This research has shown and clarified the problem and the need to control the exacerbated use of empirical antibiotic therapy, especially in the treatment of uterine infections, using fluoroquinolones, both in hospitals and in the community, thus favoring an increase in bacterial resistance to these infections. drugs.

DESCRIPTORS: Urinary tract infection; Antimicrobials; Bacterial resistance; Fluoroquinolone resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos.....	18
Figura 2 – Mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos.....	20
Figura 3 – Mecanismo de ação quinolonas.....	23
Figura 4 – Mecanismo de resistência às quinolonas.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ITU – Infecção do Trato Urinário PH – Potencial de Hidrogênio

PBE – Prática Baseada em Evidências

TSA – Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

E.coli – *Escherichia coli*

SCIELO – Scientific Electronic Library Online

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária PCR – Proteína C-reativa

PUBMED – National Center for Biotechnology Information/U.S. National Library of

MEDICINA IST – Infecções Sexualmente Transmissíveis

EAS – Elementos e sedimentos anormais da urina DNA – Ácido desoxirribonucléico

ADN II – enzima Polimerase II

RI- revisão integrativa

SUMÁRIO

1 . INTRODUÇÃO	12
1.1 Contextualização e problematização	14
1.2 Justificativa	14
1.3 Hipótese	14
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivo específico.....	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Infecção.....	15
3.2 Infecção do trato urinário.....	15
3.3 Classificação das infecções do trato urinário	16
3.4 Principais agentes etiológicos	17
3.5 Antimicrobianos	18
3.6 Mecanismos de ação dos antimicrobianos.....	18
3.6.1 Inibição da síntese da parede celular	19
3.6.2 Inibição da síntese proteica	19
3.6.3 Alteração da permeabilidade da membrana celular.....	19
3.6.4 Inibição da síntese de ácidos nucleicos	19
3.6.5 Inibição da síntese de metabólitos essenciais (ácido fólico).....	20
3.7 Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos.....	20
3.7.1 Alteração da permeabilidade da membrana.....	21
3.7.4 Bomba de efluxo.....	22
3.8 Quinolonas e fluoroquinolonas.....	22
3.8.1 Mecanismos de ação das Quinolonas.....	23
3.8.2 Mecanismos de resistência bacteriana às Quinolonas	24
3.9 Diagnóstico clínico e laboratorial.....	25
3.10 TRATAMENTO	26

4. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....	26
4.1 Tipo de pesquisa	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
7 REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) constitui-se em uma entidade clínica multifatorial, de grande incidência mundial, configurando-se como a segunda principal causa de consulta na prática médica, ficando atrás somente das infecções respiratórias (BRAOIOS et al., 2009), causando custos elevados para saúde pública assim como para a economia de mais de 6 bilhões de dólares (AKRAM et al., 2007; BARBERINO, 2010).

Infecção do trato urinário ocorre com a invasão e multiplicação de bactérias nos tecidos do trato urinário. Esses microrganismos podem eventualmente atingir o trato urinário por via hematogênica ou linfática, no entanto as evidências clínicas demonstram que a ascensão ou progressão de bactérias a partir da uretra é a via que mais frequentemente conduz a uma ITU (ALBINI, 2012). Ela acomete desde do neonato, ao idoso, ocorre com maior incidência no sexo feminino, mas nos primeiros anos de vida, devido ao maior número de malformações congênitas, especialmente a válvula de uretra posterior, acomete preferencialmente o sexo masculino. Mas na vida adulta predomina o sexo feminino, devido à sua uretra ser mais curta e ter maior proximidade do ânus. Essa infecção tem maior acometimento no início da atividade sexual, durante a gravidez, ou na menopausa (HEILBERG, 2003; ALBINI, 2012).

Geralmente as ITU's são iniciadas mais por uma inflamação na uretra ou uretrite, mas ocorrem também na bexiga (cistite) ou pode afetar os rins (pielonefrite), sendo esse o mais complicado. Aproximadamente ocorre 150 milhões de casos de ITU's sintomáticas a cada ano no mundo. Considerando que muitos pacientes com ITU apresentam infecções recorrentes, o número de novos casos, é relativamente baixo. Geralmente infecções esporádicas ocorrem em aproximadamente 75% dos pacientes e recorrentes em 25% (OLIVEIRA, 2014).

O diagnóstico clínico em geral começa com os principais sintomas que a infecção urinária provoca que são a disúria, polaquiúria, ardor a urinar, urgência miccional, urina com cheiro fétido, alterações na cor, dificuldade de iniciar a micção, eliminação de sangue na urina, dor na parte inferior do abdômen, febre, calafrios, dor lombar, náuseas e vômitos. As crianças poderão apresentar sintomas menos característicos, como, perda de peso, paragem de crescimento e falta de apetite. A intensidade e prevalência poderão variar entre indivíduos. (RODRIGUES; BARROSO, 2011).

Já o diagnóstico laboratorial consiste de um modo geral aos testes feitos a partir da coleta do produto biológico (RODRIGUES; BARROSO, 2011). A infecção urinária é caracterizada pelo crescimento bacteriano de pelo menos 10^5 unidades formadoras de colônias por ml de urina (>100.000 UFC/ml) colhida em jato médio e de maneira asséptica. Em determinadas condições (infecção crônica, uso de antimicrobianos e pacientes idosos) pode ser valorizado crescimento bacteriano igual ou acima de 10^4 colônias (10.000 UFC/ml). A bacteriúria assintomática é definida como a presença de, no mínimo, 10^5 UFC/ml da mesma bactéria em pelo menos duas amostras de urina em paciente, habitualmente mulher, que não apresenta sintomas de infecção urinárias habituais. Os diagnósticos

mais utilizados são: exames de urina com sedimento urinário, urocultura (padrão-ouro), fitas reagentes, Teste de sensibilidade *in vitro* a antimicrobianos (TSA), hemocultura. Cistoscopia não tem indicação na ITU não complicada e deve ser realizada somente em condições de urina estéril ou após profilaxia antibiótica. Em pacientes idosos e transplantados renais com ITU recorrente e hematúria, a cistoscopia pode estar indicada para afastar câncer de bexiga (AJZEN; SCHOR, 2011).

Exames de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética e a ultrasonografia têm indicação limitada àqueles casos de pielonefrite e cistite não resolvidos com terapia empírica. Eles assumem maior importância para diagnóstico de casos com maior gravidade e, também, para evidenciar alterações estruturais e/ou funcionais do sistema urinário (LOPES; TAVARES, 2005).

No ambiente hospitalar o diagnóstico de ITU é complicado por diversos motivos na qual a maioria esta relacionada a presença de cateter urinário dificulta e impede a verificação dos sinais e sintomas associados à ITU. A sensação de disúria, de urgência miccional ou de desconforto supra púbico podem estar relacionados à presença do cateter urinário, independentemente da existência de ITU. Tendo em vista as dificuldades diagnósticas é comum encontrar disparidade das taxas de infecção urinária nosocomial entre diferentes instituições. A identificação de sintomas de infecção urinária em idosos e pacientes em estado confusional agudo representa dificuldade adicional. Importante ressaltar que a ausência dos sintomas clássicos não exclui o diagnóstico de ITU. É comum que em pacientes idosos a única manifestação clínica presente seja a alteração do nível de consciência associada à confusão mental. Por outro lado, a ocorrência de bacteriúria assintomática em idosos é muito frequente. Em virtude desta dificuldade diagnóstica e com o objetivo de manutenção de vigilância epidemiológica adequada recomenda-se a utilização do desenvolvimento de bacteriúria como critério definidor da ITU. A infecção urinária deve ser classificada em sintomática ou assintomática (FILHO; VILAR, 2010).

O aumento nas taxas de resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados no tratamento da ITU, igualmente como a prevalência de uropatógenos multirresistentes nas infecções, representam um grande desafio para a saúde pública no Brasil e no mundo, uma vez que limitam a escolha da terapia empírica, inadequação do tratamento inicial, falha terapêutica e surgimento de ITU recorrente, ocasionando maior morbidade, mortalidade e custos (SCHREINER, 2006; BARBERINO, 2013). Diversos estudos têm demonstrado a existência de uma variação na prevalência de microrganismos que afetam o trato urinário, assim como na epidemiologia e nos padrões de susceptibilidade, conforme a região geográfica, dentro de uma mesma região e de instituição para instituição (MARTINS; VITORINO; ABREU, 2010). Portanto, sendo necessário o monitoramento do perfil de suscetibilidade dos uropatógenos prevalentes na ITU, o que permite a detecção da resistência, auxiliando na seleção da terapia empírica inicial adequada e eficaz, fazendo implementação de medidas de prevenção a resistência, evitando o uso desnecessário de antimicrobianos e o consequente aumento de estirpes resistentes. Evitando que se torne um desafio a prática clínica ao seu tratamento.

1.1 Contextualização e problematização

As infecções do trato urinário (ITU), seja ela comunitária ou hospitalar, tem sido uma das causas mais prevalentes de infecções relacionadas a assistência à saúde. A resistência bacteriana nas ITUs vem sendo mais comum no mundo todo devido ao uso irracional de antimicrobianos. As fluoroquinolonas ainda é uma opção de melhor escolha para o tratamento dessas infecções, devido ao seu espectro, no entanto, o seu uso inadequado vem causando uma alta predominância de microorganismos resistentes a esses fármacos, tornando o tratamento dessas infecções uma grande e difícil tarefa para a prática clínica.

1.2 Justificativa

O tema foi sugerido devido ao crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções urinárias, principalmente no âmbito ambulatorial. Por esse motivo, decidiu-se tratar nesse projeto a respeito da resistência bacteriana às fluoroquinolonas, como o desafio da prática clínica no tratamento das infecções urinárias, já que são os antimicrobianos de melhor escolha para o tratamento dessa doença, devido seu amplo espectro. No entanto, com o seu uso indiscriminado vem se tornando cada vez mais resistente e dificultando ainda mais a sua utilização nas condutas terapêuticas, em especial nas infecções urinárias.

1.3 Hipótese

HA: Há influência da antibioticoterapia empírica na resistência bacteriana às fluoroquinolonas.

HN: A antibioticoterapia empírica não influencia na resistência bacteriana às fluoroquinolonas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar, através de uma revisão de literatura integrativa, as evidências disponíveis na literatura sobre a resistência bacteriana às fluoroquinolonas no tratamento da infecção urinária.

2.2 Objetivo específico

Identificar através dos dados disponibilizados os fatores predisponentes na resistência às quinolonas e destacá-los, para que de forma educativa, se possa pôr em prática medidas de prevenção e controle junto à uma equipe multidisciplinar, orientando sobre uso correto dos antibióticos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Infecção

A doença infecciosa condiz com qualquer doença clinicamente visível que seja o resultado de uma infecção. Infecção de uma maneira em geral, é a multiplicação de um microrganismo no corpo de um hospedeiro vulnerável, ocasionando detrimientos, com ou sem o surgimento de sintomas clinicamente visíveis e conhecidos (OLIVEIRA et al., 2010).

3.2 Infecção do trato urinário

A infecção do trato urinário é uma patologia extremamente frequente, que pode aparecer em todas as idades, em ambos os sexos, mas com acometimento maior entre mulheres. É definida por um quadro infeccioso que desencadeia uma resposta inflamatória, onde acontece a invasão e colonização tecidual de qualquer parte do trato urinário por microrganismos patogênicos, podendo ocorrer desde da uretra até os rins (MAIA et al.,2013; OLIVEIRA et al.,2014). Na mulher, a suscetibilidade à ITU se deve à uretra mais curta e a maior proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal. No homem, o maior comprimento uretral e maior fluxo urinário são protetores (OLIVEIRA et al.,2014).

O fluxo urinário constitui a principal condição de defesa do trato urinário contra a invasão, fixação e multiplicação de microrganismos, assim eliminando substâncias tóxicas oriundas do metabolismo, excretando substâncias exógenas e mantendo o equilíbrio hidroeletrolítico do organismo, eliminando e reabsorvendo água e eletrólitos, bem como regulando a osmolaridade, pH e volume de líquido corporal (COSTA, 2009; ALBINI,2012). Qualquer evento que venha a interromper o fluxo urinário normal ou o esvaziamento completo da bexiga, ou ainda, facilitar o acesso de microrganismos à mesma, favorece a instalação do processo infeccioso, predispondo o indivíduo ao desenvolvimento de ITU.

Na ITU os agentes etiológicos geralmente estão associados à bactérias, na maioria das vezes gram-negativas, especialmente a *Escherichia coli*, sendo responsável por cerca de 90% das primeiras

infecções, podendo ocorrer também o aparecimento de bactérias gram-positivas, e em menor proporção, por vírus e fungos. Os microrganismos podem eventualmente atingir o trato urinário por três vias: ascendente, hematogênica e linfática (BRAOIOS et al., 2009; MAIA et al., 2013; ALBINI,2012; OLIVEIRA, 2014).

A via ascendente é a principal via de contaminação, por ela o micro-organismo poderá atingir através da uretra, a bexiga, ureter e o rim. É mais frequente em mulheres (pela menor extensão da uretra) e em pacientes submetidos à instrumentação do trato urinário (SCHREINER, 2006). A via hematogênica ocorre quando a bactéria infecta o aparelho urinário secundariamente, através da corrente sanguínea, devido a intensa vascularização do rim podendo o mesmo ser comprometido em qualquer infecção sistêmica; é a via preferida para ITU por alguns micro-organismos, sendo também a principal via das ITU em neonatos. A via linfática é considerada rara, porém à possibilidade de micro-organismos alcançarem o rim pelas conexões linfáticas entre o intestino e o rim e/ou entre o trato urinário inferior e superior (ANVISA,2013; RUBIN, 2006; SILVEIRA et al., 2010).

A evolução da ITU está associado à interação de fatores de virulência, comportamentais e biológicos do hospedeiro . Inúmeros fatores de risco podem favorecer a instalação do processo infeccioso, sendo eles: estado imunológico (defesas naturais diminuídas ou imunossupressão), anormalidades morfofuncionais do trato urinário, adquiridas ou congênitas, idade, número de infecções anteriores, intervalo de tempo desde o último episódio, comprimento da uretra, contaminação fecal, infecções genitais, incapacidade em esvaziar por completo a bexiga (associada a condições como a gestação, distúrbios neurológicos, Gota), fluxo urinário obstruído, instrumentação do trato urinário (cateterismo, procedimentos cistoscópios), diabetes, hábitos de higiene inadequados e Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) (ANVISA, 2010; COSTA et al., 2010; PEREIRA, 2011).

3.3 Classificação das infecções do trato urinário

As ITU's podem ser classificadas em complicadas ou não complicadas. As ITU's não complicadas são prevalentes em indivíduos do sexo feminino, que não apresentem alterações anatômicas e funcionais do trato urinário e imunológicas, que não estejam grávidas, sem o uso de cateteres urinários e são adquiridas na comunidade (VIEIRA-NETO, 2003; SILVEIRA et al., 2010; AJZEN, 2011; MAIA et al., 2013).

As principais manifestações clínicas observadas na ITU não complicadas são, polaciúria, disúria, urgência miccional, dor supra púbica, urina turva (pela presença de piúria) e/ou avermelhada (pela hematúria) que causam grande desconforto e duração da sintomatologia em média por seis dias (RODRIGUES; BARROSO,2011; FROTA et al.,2007).

As ITUs complicadas estão geralmente associadas a fatores de risco que comprometem o trato urinário do indivíduo (RORIZ-FILHO et al., 2010), como causas obstrutivas, anormalidades estruturais e funcionais do trato urinário, uso de cateter de demora ou qualquer tipo de instrumentação e procedimentos invasivos do trato urinário, imunossupressão, uso de diafragma e da geleia

espermicida como métodos contraceptivos, doenças prostáticas, gravidez, menopausa, transplante e idade avançada(HEILBERG,2003; ANVISA, 2010).

Infecções complicadas dispõem de maior risco de falha terapêutica e ocorrência de uropatógenos multirresistentes (VIEIRA-NETO, 2003;). Essas complicações podem ser assintomáticas ou sintomáticas que provocar sepse, pois estas são causadas por microrganismos com um vasto espectro de ação, uma menor taxa de tratamento e com possibilidade de reincidência (SMELTZER; BARE, 2002; HEILBERG,2003). Podem ainda ser classificadas de acordo com a sua localização no aparelho urinário em inferiores e superiores. As inferiores incluem a prostatite (inflamação da próstata), cistite (infecção da bexiga) e a uretrite (infecção da uretra). As superiores que são menos comuns consistem na pielonefrite aguda ou crônica (infecção em um ou de ambos os rins), abscessos renais, nefrite intersticial e também a ureterite (infecção dos ureteres) (MARTINS; VITORINO; ABREU, 2010; PEREIRA, 2011).

A cistite ocorre com a aderência da bactéria à bexiga. Mas comuns em mulheres devido a sua uretra ser mais curta. Seus principais sintomas são a ardência ou dor para urinar (disúria), a urgência para urinar o gotejamento após a micção (sintomas também comuns em outras doenças urológicas), e ainda podem acontecer dor na parte baixa do abdome (região supra púbica), urina avermelhada ou mais escura, com odor desagradável forte, sangue visível na urina e febre (OLIVEIRA,2014; KLOSOWSKI,2012).

Pielonefrite é definida pela invasão e aderência de bactérias nos rins, que desencadeia uma resposta inflamatória (MAIA et al., 2010). É uma infecção mais grave, geralmente a pessoa apresenta dor na parte alta e lateral das costas, correspondente à localização do rim afetado, tem febre alta, muito mal-estar, náuseas e vômito (RORIZ-FILHO et al., 2010; FLORES- MIRELES et al., 2015).

ITU's não tratadas ou curadas, podem resultar em graves sequelas e complicações em longo prazo, podendo desenvolver cicatrizes renais, insuficiência renal crônica e em casos mais severos provocar a morte (KOCH,2003; MARTINS; VITORINO; ABREU, 2010).

3.4 Principais agentes etiológicos

As etiologias da ITUs dependem de fatores subjacentes, quer sejam do tipo geográfico ou epidemiológico, como a idade, o sexo, a existência de patologias de base, como diabetes, ou por manobras instrumentais, como a cateterização urinária. O agente etiológico mais frequente nas ITUs é *E. coli*, sendo que outras bactérias são frequentemente isoladas, como *Klebsiella spp.*, outras *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus saprofiticus*. A ITU é a infecção bacteriana mais comum no âmbito comunitário, a seguir às infecções respiratórias. São mais frequentes na mulher que no homem (CORREIA,2007).

Quando a ITU é adquirida em ambiente hospitalar, em pacientes internados, os agentes etiológicos são bastante variados, com predomínio das enterobactérias e redução na frequência de *E. coli* (embora ainda seja a primeira causa) e crescimento de *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Candida sp.* Já em pacientes com ITU complicada e de repetição tem aumentado a incidência de microrganismos produtores de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) incluindo a própria *E.coli* multirresistente o que dificulta o tratamento da ITU e exige a utilização de antibióticos de largo espectro com frequência cada vez maior (RORIZ-FILHO,2010; ALBINI,2012)

3.5 Antimicrobianos

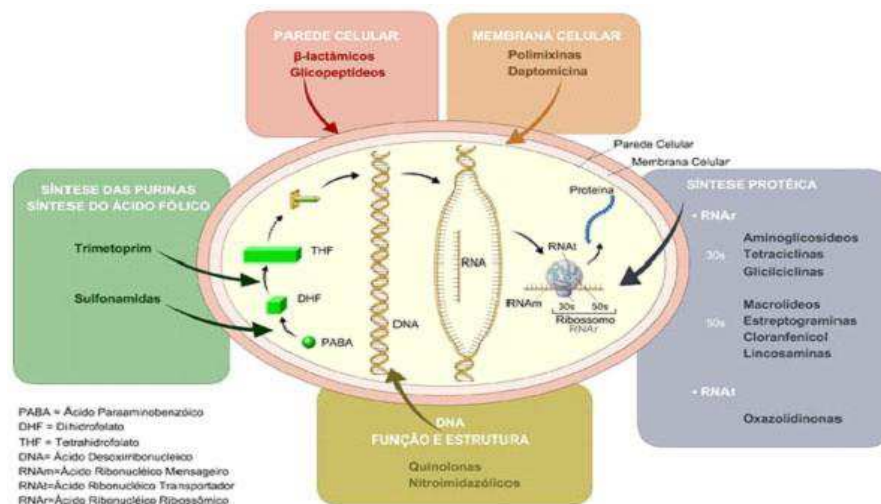
Os agentes antimicrobianos são substâncias sintéticas ou naturais que agem sobre microrganismos impossibilitando o seu crescimento ou causando a sua destruição. Dos tipos de antimicrobianos os antibióticos são as classes de medicamentos mais prescritos e mais utilizados. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

Os antibióticos estão inseridos sendo considerada a segunda classe de droga mais utilizada sendo responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares. É prescrita em larga escala em atendimentos ambulatoriais e também como automedicação. Esta ampla utilização de antimicrobianos pode afetar de forma significativa não somente a microbiota do paciente que o utiliza, mas também a ecologia microbiana dos outros pacientes. Por conta dessa utilização vem surgindo bactérias multirresistentes a essa classe (MOTA, 2010).

3.6 Mecanismos de ação dos antimicrobianos

Os antimicrobianos possuem diversos alvos específicos, baseados na estrutura bacteriana e podem atingir a inibição da biogênese da parede celular (β – lactâmicos e glicopeptídeos), inibição da síntese proteica (macrolídeo e tetraciclina), interferência na síntese de ácidos nucleicos (quinolonas e rifampicina) e modificação da estrutura da membrana (polimixina) (GUIMARÃES et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011).

Figura 1 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos



3.6.1 Inibição da síntese da parede celular

A parede celular microbiana é alvo atraente para a ação de inúmeros antibióticos. A parede celular da bactéria é formada por peptidoglicano. A penicilina e outros antibióticos impossibilitam a síntese completa dele, como resultado enfraquece a parede celular e a célula sofre lise. Como as células humanas não possuem peptidoglicano, a penicilina possui baixa toxicidade para a célula do hospedeiro. A síntese dos componentes do peptidoglicano é afetada por antibióticos β -lactâmicos (penicilinase, cefalosporinas) (VASCONCELOS; REBOUÇAS.,2010).

3.6.2 Inibição da síntese proteica

A biossíntese de DNA, RNA e proteínas envolve um número de reações bioquímicas complexas. Como a síntese proteica é uma característica comum a todas as células, tanto as procariontes quanto as eucariontes, não é um alvo para a toxicidade seletiva. Porém esta síntese é diferente entre as bactérias e as células do hospedeiro, pois existem diferenças entre seus ribossomos, os coeficientes de sedimentação são, respectivamente, 70S e 80S, o que permite ação seletiva dos amino glicosídeos. Vários antibióticos realizam suas inibitórias interferindo com as diversas etapas de síntese proteica, como a estreptomicina, tetraciclinas, cloranfenicol e rifamicina, por exemplo (MOTTA,2010; BACTISTA, 2013; VILELA,2009).

3.6.3 Alteração da permeabilidade da membrana celular

Vários antibióticos, em particular os polipeptídicos, proporcionam alterações na permeabilidade da membrana plasmática. As polimixinas rompem os fosfolipídios, destruindo a característica normal de permeabilidade da membrana, deixando escapar substâncias essenciais das células, causando morte celular (MOTTA,2010; BACTISTA, 2013).

3.6.4 Inibição da síntese de ácidos nucleicos

Alguns antibióticos que interferem em um complexo enzimático importante nos processos de replicação de DNA e transcrição em microrganismos, inibindo enzimas bacterianas como DNA girase e Topoisomerase IV, alterando sua conformação, inibindo suas funções de compactação da molécula de DNA e a separação as duas novas moléculas de DNA interligadas, que são produto da replicação do DNA pré-existente, respectivamente. Promovendo ainda, um efeito tóxico para a célula (VILELA,2009; MOTTA,2010; BACTISTA, 2013).

3.6.5 Inibição da síntese de metabólitos essenciais (ácido fólico)

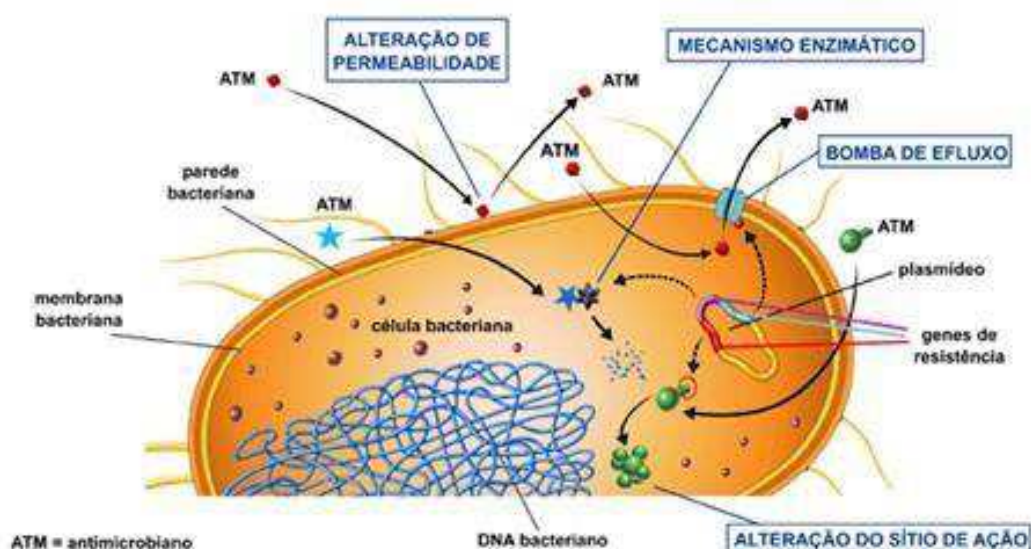
A seletividade desses antimicrobianos é uma consequência do fato de que bactérias não podem usar ácido fólico pré-formado e precisam sintetizar seu próprio ácido fólico. Contrariamente, células de mamíferos usam ácido fólico obtido a partir do alimento.

3.7 Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos

Nas últimas décadas, o aparecimento de novos fármacos mais resistentes às infecções bacterianas transformaram o tratamento médico. Na qual ocorreu redução de mortalidade por doenças bacterianas. Entretanto, a propagação do uso de antibióticos rapidamente fez com que as bactérias aumentassem defesas relacionadas aos agentes antimicrobianos. (OLIVEIRA,2014). Essa resistência pode ser vista como fenômeno natural, biológico e complicado da defesa dos microrganismos a modificações no seu meio ambiente. (SILVEIRA, 2010; OLIVEIRA,2014)

Os mecanismos de resistência bacteriana podem ser vistos como um fenômeno intrínseco (ou natural) ou adquirido. Ocorrem inativação enzimática, modificação do alvo, bomba de efluxo, alteração da permeabilidade da membrana. A intrínseca resiste à ação de um dado antibiótico como consequência de uma característica funcional ou estrutural própria de dada espécie. (OLIVEIRA,2014; COSTA,2007). Na adquirida ela resulta de mutações as quais podem ocorrer durante a replicação celular ou serem impelidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio ou adquiridas pela aquisição de material genético exógeno como a transformação, a conjugação e a transdução bacteriana. (CAUMO et al., 2010; FARIA, 2010; TODAR,2011; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; BAPTISTA, 2013; COSTA,2007).

Figura 2 - Mecanismos de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação



FONTE: RMcontrole. 2007.

3.7.1 Alteração da permeabilidade da membrana

Essa alteração da membrana está associada a permeabilidade limitada que constitui uma propriedade da membrana celular externa de lipopolissacarídeo das bactérias Gram-negativas

A permeabilidade destas membranas consiste na presença de proteínas especiais denominadas de porinas, que criam canais para a passagem de substâncias para o espaço Peri plasmático e, assim, para o interior da célula. As porinas são utilizadas na aquisição de resistência bacteriana, uma vez que qualquer alteração estrutural específica torna o antimicrobiano incapaz de penetrar na célula bacteriana.

Tal característica confere as gram-negativas uma resistência intrínseca à eritromicina, penicilina, vancomicina e clindamicina e pela resistência de *Pseudomonas aeruginosa* ao trimetoprim, devido a sua permeabilidade limitada. Modificações genéticas nestas proteínas diminuem a entrada do fármaco no interior da bactéria promovendo a resistência a antibióticos (CAUMO,2010; COSTA, 2007).

3.7.2 Inativação ou degradação enzimática

É a resistência de maior importância enzimática, onde acontece a inativação ou degradação do antibiótico através da ação de enzimas, tendo como exemplo os aminos glicosídeos e as β -lactamases. Enzimas essas responsáveis pela hidrólise do anel beta- lactâmicos presentes na estrutura química dos antimicrobianos, como a cefalosporinas e as penicilinas, tornando-os inativos.

Em bactérias gram-negativas, as beta-lactamases são produzidas e secretadas no espaço periplasmático e são as principais responsáveis por produzirem a resistência clinicamente significativa aos antimicrobianos. Já em bactérias gram-positivas, as beta-lactamases são secretadas para o meio extracelular e são menos ativas do que as beta-lactamases produzidas pelas bactérias gram-negativas

Os grupos de antibióticos totalmente sintéticos como fluoroquinolonas, apresentam menor probabilidade de ser alvo desse tipo de mecanismo, embora possam ser neutralizados de outras formas (COSTA, 2007).

3.7.3 Modificação do alvo

A modificação do alvo pode ser resultado da aquisição de genes ou de uma mutação. Deste modo ocorre uma alteração do alvo original, isto é, local de ligação do antibiótico à bactéria, impossibilitando deste modo a ligação do fármaco ao local de ação. Este é provavelmente um dos mecanismos mais específicos de resistência, ocorrendo frequente em várias bactérias para

antimicrobianos como β -lactâmicos, cloranfenicol, rifampicina, quinolonas, glicopéptidos e macrólídeos (AJZEN, 2011; COSTA, 2007).

3.7.4 Bomba de efluxo

É um dos tipos de resistência bacteriana que resulta da atividade de proteínas que promovem o efluxo do antibiótico do meio intracelular para o meio extracelular, presenciando uma diminuição da sua concentração no interior da célula. Este processo é feito por transporte ativo, ou seja, com gasto energético (COSTA, 2017).

Esse mecanismo foi observado em antibióticos do tipo tetraciclina, mas também é responsável pela resistência a praticamente todas as principais classes de antibióticos. A resistência às tetraciclinas codificada por plasmídeos em *Escherichia coli* resulta deste efluxo ativo (ANVISA, 2008).

3.8 Quinolonas e fluoroquinolonas

As quinolonas fazem parte de um grupo de antimicrobianos, utilizado em inúmeras variedades de infecções como tratamento de escolha ou alternativa, tanto em nível hospitalar, quanto fora desse ambiente. O surgimento e o aumento da resistência as quinolonas restringiram seu uso em alguns casos.

São bem absorvidas pelo trato gastrointestinal superior. A biodisponibilidade é superior a 50% e o pico sérico é atingido em 1 a 3 horas após a administração. Os alimentos não reduzem substancialmente a absorção, mas retardam o pico da concentração sérica. A ligação protéica está normalmente entre 15 e 30%.

O volume de distribuição geralmente é alto. As concentrações na próstata, fezes, bile, pulmão, neutrófilos e macrófagos excedem as concentrações séricas. Já as concentrações na saliva, ossos, e líquido cérebro espinhal são menores que as plasmáticas.

As novas quinolonas como a levofloxacina, atingem altas concentrações séricas, concentração máxima de 4mg/L, após 500mg por via oral. A área sob a curva é elevada. Possui meia-vida de 7 a 8 horas, podendo ser administrada tanto por via endovenosa, como oral, uma única vez ao dia. A ligação protéica é de 20 a 30%, sendo a eliminação predominantemente renal, 80 a 90%.

A descoberta da primeira quinolona de uso clínico, o ácido nalidíxico foi acidentalmente descoberto por Lesher no ano de 1962, através de uma síntese de um composto antimalárico, a cloroquina. Naquele tempo, representava uma boa escolha terapêutica para ITU's, pois mostrava atividade suficiente contra bactérias gram-negativas aeróbia. Contudo a atividade limitada às enterobactérias e o fato de não alcançar concentrações séricas adequadas limitaram à sua indicação para tratamentos de ITU's não complicadas (MACHADO, 2009; ANVISA, 2010).

No início dos anos 80, com o acréscimo de um átomo de flúor ao anel quinolônico, surgiram as fluoroquinolonas (principal representante: ciprofloxacina), a qual veio aumentar seu espectro, para os bacilos gram-negativos e boa atividade contra alguns cocos gram- positivos, pouca ou nenhuma

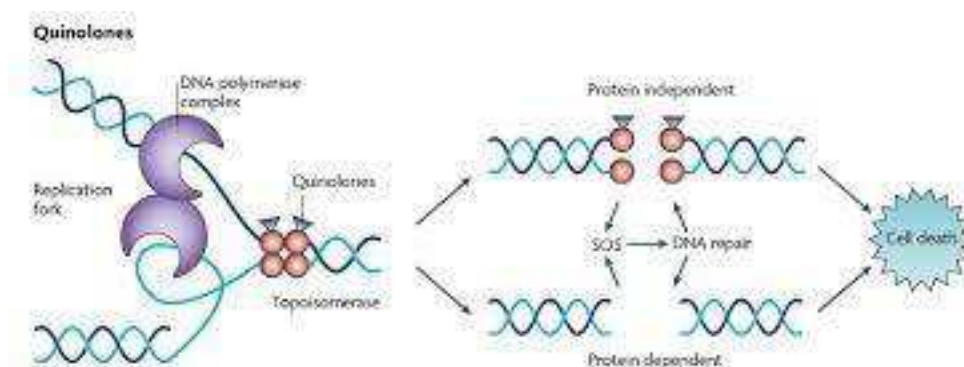
ação sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e anaeróbios. Este foi um dos principais motivos para o desenvolvimento das novas quinolonas: levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin e gemifloxacin (MACHADO,2009; ANVISA, 2010).

As fluoroquinolonas são agentes antimicrobianos bactericidas comumente usados em ambientes ambulatoriais e hospitalares. Sua prescrição é facilitada por uma excelente biodisponibilidade oral associada a um bom perfil de tolerabilidade. Além disso, seu amplo espectro antibacteriano é um bom recurso para tratar algumas infecções que ocorrem na prática ambulatorial. No entanto, seu uso disseminado expõe o rápido surgimento de resistência bacteriana e o surgimento de efeitos colaterais que, embora raros, podem ser graves. Suas principais indicações são infecções urinárias e digestivas (diarreia bacteriana, febre tifoide) (COSTA, 2010; ALBINI, 2012).

3.8.1 Mecanismos de ação das Quinolonas

As quinolonas inibem a atividade da DNA girase ou topoisomerase II e da DNA topoisomerase IV, enzima essencial à sobrevivência bacteriana. Quando ocorrem a inibição dessas enzimas interfere na síntese de ácidos nucleicos resultando na morte da célula. Nesse caso para as quinolonas executar seus efeitos antimicrobianos elas são transportadas para o meio interno da célula por meio de um processo de difusão simples. Seu mecanismo de ação consiste na inibição das enzimas chaves para transcrição, construção e replicação de ADN de células bacterianas: topoisomerase de ADN II, DNA girase e DNA topoisomerase IV. Essas enzimas pertencem à família das topoisomerases tipo IIA e são, cada uma delas, das subunidades: GyrA e GyrB para DNA girase, ParC e Stop para topoisomerase IV.

Figura 3 – Mecanismo de ação das Quinolonas



Fonte: Adaptado de KOHANSKI et al., 2010.

As enzimas contribuem para o desenrolamento do DNA que é necessário para isso ter sucesso. Esta enzima também participa da segregação de cromossomos após a triagem celular. As

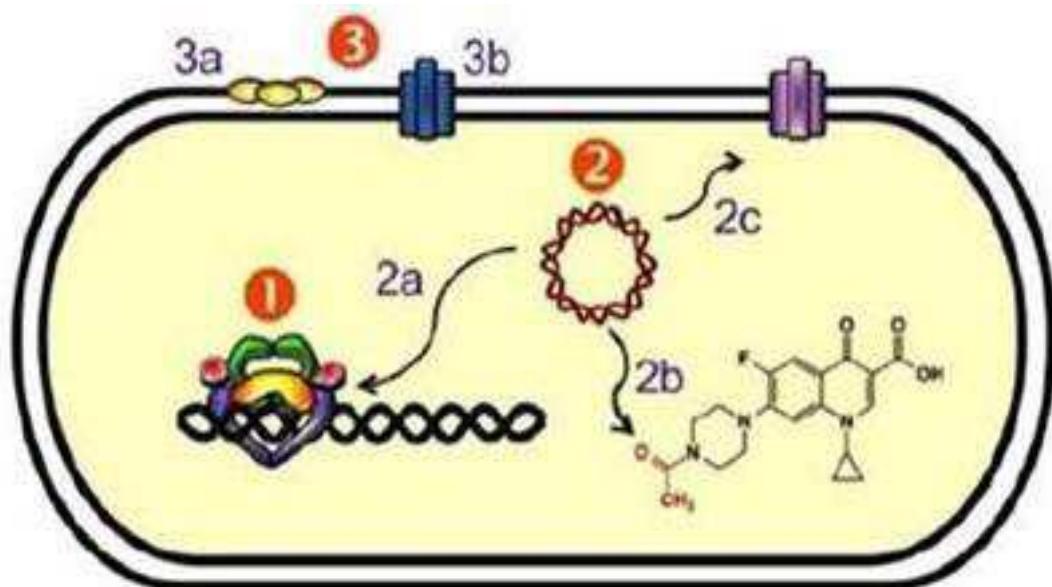
topoisomerases tipo II-A introduzem um par de cortes na fita simples de DNA, unindo-se covalentemente à extremidade 5' formando Complexo topoisomerase de DNA, que relaxa o supercoiling da dupla hélice. As quinolonas se ligam ao complexo, prendendo ao mesmo tempo no DNA, o que resulta na inibição da replicação. Este novo complexo ternário, DNA- Topoisomerase- Quinolona, bloqueia o movimento do garfo replicação e dos complexos transcripcionais, coibindo o crescimento bacteriano e causando eventualmente morte celular (MACHADO, 2009; COSTA, 2010).

3.8.2 Mecanismos de resistência bacteriana às Quinolonas

A resistência bacteriana às quinolonas se resume em dois mecanismos que são: diminuição do acúmulo da droga no interior da bactéria (bomba de efluxo) e a modificação no alvo das quinolonas por conta das mutações que ocorrem nas topoisomerases.

A DNA-girase torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa. Ao inibir essa enzima, a molécula de DNA passa a ocupar grande espaço no interior da bactéria e suas extremidades livres determinam síntese descontrolada de RNA mensageiro e de proteínas, determinando a morte das bactérias. A atividade das fluorquinolonas é reduzida em presença de pH ácido, íons magnésio e inóculo muito grande. Apresentam efeitos para o antibiótico prolongado e meias-vidas relativamente longas. A resistência das quinolonas é desenvolvida através de mutações, ocasionando diminuição de afinidade das girases ou de sua permeação através da parede celular bacteriana. (AJZEN, 2011).

Figura 4 – Mecanismo de Resistência às Quinolonas



3.9 Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico de ITU de forma geral está baseado na presença de bacteriúria e em conjunto com os sinais e sintomas que mostrem prognósticos de inflamação dos segmentos do trato urinário (RORIZ-FILHO, 2010). A infecção do trato urinário baixo (cistite), quando sintomática, exterioriza-se clinicamente pela presença habitual de disúria, urgência miccional, polaciúria, dor em baixo ventre, arrepios ou calafrios, com presença ou não de dor lombar e febre (neste caso não é comum). Podem ainda fazer parte do quadro clínico indisposição e mal-estar. Em pessoas idosas é comum dor abdominal ou distúrbio de comportamento na ITU. Crianças tem como principal sintoma dor abdominal e em recém-nascidos, o diagnóstico clínico de ITU se torna suspeito quando ocorre a presença de icterícia fisiológica prolongada agregada a perda de peso.

O aspecto da urina também pode trazer informações valiosas: urina turva (pela presença de piúria) e/ou avermelhada (pela presença de hematúria), causada por cálculo e/ou pelo próprio processo inflamatório. A infecção do trato urinário alto (pielonefrite), que geralmente se inicia como um quadro de cistite, e é habitualmente acompanhada de febre – geralmente superior a 38 graus centígrados – de dor lombar e calafrios, uni ou bilateral. Esta tríade febre mais calafrios mais dor lombar está presente na maioria dos quadros de pielonefrite. A dor lombar pode se irradiar para o abdômen ou para o (s) flanco (s) e, mais raramente, para a virilha, situação que sugere mais fortemente a presença de cálculo, com ou sem infecção, na dependência da presença dos outros sintomas relacionados. Os sintomas gerais de um processo infeccioso agudo podem também estar presentes, e sua intensidade varia de acordo com a gravidade da pielonefrite. A maioria dos pacientes com pielonefrite refere história prévia de cistite, geralmente detectada nos últimos seis meses (HEILBERG, 2003; LOPES, 2005; VILELA, 2009).

A urocultura é tida como padrão-ouro para o diagnóstico de infecções urinárias. Sendo o exame mais indicado em casos de pacientes com sintomas de frequência ou disúria, urgência miccional e em assintomáticos de alto risco para o seguimento da terapia antimicrobiana (SANTANA et al., 2012; ALBINI 2012; AJZEN, 2011). Na qual dispõe de resultados quantitativos e qualitativos e auxilia ainda, na identificação do agente etiológico e o estudo do seu perfil de susceptibilidade aos antibióticos através do Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) ou o antibiograma, como é habitualmente reconhecido (CRISTINA et al., 2007; AJZEN, 2011).

O resultado do TSA determina o grau de suscetibilidade das diferentes espécies bacterianas aos antimicrobianos mais utilizados na prática clínica (MARTINS; VITORINO; ABREU, 2010), fundamental para a avaliação do prognóstico e direcionamento do processo terapêutico a ser adotado, prevenindo assim o fracasso terapêutico (MORENO, 2002).

Em nível ambulatorial ou consultório as fitas reagentes são bastante úteis na triagem de casos agudos suspeitos de ITU. Elas detectam esterase leucocitária (indicativa de piúria) ou atividade redutora de nitrato (AJZEN, 2011; OLIVEIRA, 2014)

Na avaliação laboratorial os exames de urina rotina (urinálise, EAS) e a bacterioscopia pelo Gram de gota de urina não centrifugada, quando alterados, atestam o diagnóstico de ITU. Porém, a confirmação diagnóstica é feita pela cultura da urina, mostrando proliferação bacteriana em valores acima de 100.000 UFC. Outros exames laboratoriais, como PCR e hemograma, podem estar normais ou apresentarem alterações indicativas de infecção bacteriana aguda, principalmente nas pielonefrites e em crianças de pouca idade (SILVA, 2014).

3.10 TRATAMENTO

O tratamento da ITU implica no alívio dos sintomas, a erradicação do agente infeccioso e o reconhecimento dos pacientes de alto risco a desenvolver lesões renal. O correto diagnóstico e o início imediato do tratamento são cruciais na prevenção do dano renal. Antitérmicos e analgésicos são empregados nas doses usuais. Se houver disúria intensa, pode ser usado antiespasmódico. Nas crianças mais nova deve-se estar atenta para a detecção precoce dos sinais ou sintomas de febre. Nos casos de baixa aceitação por via oral ou nas desidratações, a reidratação deve ser imediatamente feita, inicialmente por via oral e, se necessário, por via parenteral (SILVA et al.,2014).

Deve-se iniciar o tratamento de forma empírica em pacientes que apresente sintomas clínicos de ITU observando a idade e o estado geral do paciente. Antes que se obtenha o resultado dos exames bacteriológicos, que embora sejam de extrema importância para a orientação da terapia a ser praticada, não há como se obter o resultado em tempo ágil. A forma empírica é aplicada para que a demora no tratamento não cause complicações. Se em 03 ou 04 dias que é o esperado para ocorra à recuperação clínica, demonstrar falha terapêutica, o resultado da urocultura deve ser avaliado (COSTA, 2009; AJZEN,2011).

Em ITU não complicada os antimicrobianos mais adequados são nitrofurantoína e norfloxacina, pois atingem altas concentrações na urina, podendo também ser utilizados a cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina), sulfamidas (principalmente a associação sulfametoxazol+trimetoprima), penicilinas e aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina) (ANVISA, 2002). Para as ITUs complicadas, o mais utilizado é o ciprofloxacina, pois atinge altas concentrações sanguíneas e teciduais. As quinolonas estão entre os antimicrobianos mais utilizados no tratamento de ITU (ANVISA, 2002).

4. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de uma revisão integrativa (RI) a qual será realizada de acordo com a questão temática, com a elaboração da pergunta norteadora, e o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão das referências, dos trabalhos científicos e seleção dos artigos, análise criteriosa, e discussão dos resultados acerca do tema a ser abordado. O levantamento das

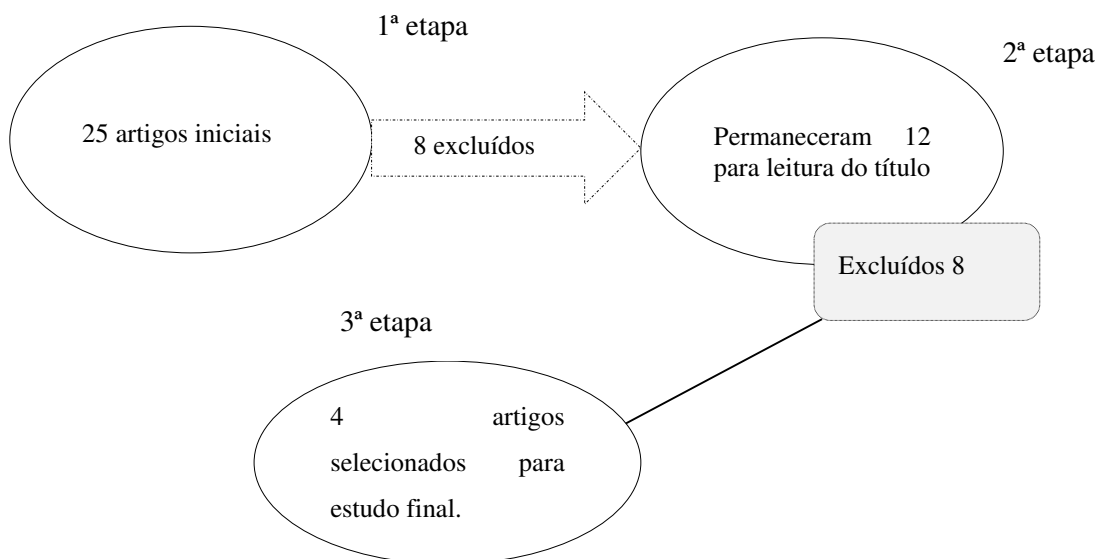
publicações a serem indexadas, será realizado no percurso da produção do trabalho, de acordo com o cronograma proposto e com o objetivo de buscar publicações mais recentes sobre a temática, através de referências disponibilizadas na biblioteca da FACENE, e da busca on-line através das bases de dados como, Lilacs, Scielo, etc, utilizando os seguintes descritores: Infecção urinária; Antimicrobianos; Resistência bacteriana; Resistência às fluoroquinolonas.

A opção pela revisão integrativa baseou-se no fato de que ela tem a finalidade de proporcionar conhecimento e juntar resultados de pesquisas sobre o tema, fazendo com que se obtenham conhecimentos mais aprofundados acerca do assunto tratado. Esse método concebe basicamente um recurso da Prática Baseada em Evidências (PBE) no qual, contribui para adquirir maior conhecimento da teoria e assim aplicar a conduta correta na prática.

Serão adotados os critérios de inclusão para seleção dos artigos: textos na íntegra que abordassem o tema referido e com resumos publicados no período entre 1998 a 2018, de acesso livre e disponíveis nas bases de dados, sempre realizando busca para atualização. E como critérios de exclusão, artigos não disponibilizados na íntegra, com acesso restrito, resumos, editoriais ou sem coerência com a temática a ser abordada, ou que o período de publicação esteja antes de 1998.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em uma busca inicial obtive o número de 25 estudos dos descritores utilizados, 12 estiveram habitados para realizar a leitura do título (1ª etapa) e, destes foram excluídos oito após a leitura dos resumos (2ª etapa), os mesmos não cumpriam integralmente aos critérios de inclusão. Ademais, incluso para a leitura na íntegra (3ª etapa) o total de quatro artigos que seguiram totalmente os critérios de estudos e o mesmo objetivo desta pesquisa CHÁVEZ-JACOBO, V.M., ET AL., 2015; SOUZA, R. B., ET AL. 2010; LOPES, A.A., ET AL., 1998; MENDES, N.A., ET AL., 2014.



A amostra final desta revisão foi constituída por quatro artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, um foi encontrado na base de dados LILACS e três na SCIELO. O quadro 1 representa as discriminações de cada um dos artigos. Dessa forma, pode-se perceber a iniciação de artigos científicos publicados sobre o tema sugerido, uma vez que se trata de uma metodologia enraizada na Prática Baseada em Evidências (PBE), que se encontra em franco desenvolvimento não apenas na farmácia, mas em todas as disciplinas da área da saúde. Nesse contexto, aborda-se o conceito e as fases que constituem uma revisão integrativa, como instrumento da PBE.

Quadro 1. Artigos levantados nas bases de dados LILACS e SCIELO sobre revisão integrativa.

Procedência	Tema dos artigos	Autores	Periódico(vol,nº,pág,ano)	Considerações/Temática
Scielo	Resistência bacteriana à quinolonas:determinantes codificados em plásmidos	CHÁVEZ-JACOB,V.M.,ET AL	REB 34(1): 4-9,2015	Determina a resistência bacteriana a quinolonas em determinantes codificados em plásmídeos
Lilacs	Mecanismo de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária	Oliveira,A.L.D.,ET AL	Revista UNINGÁ reviewvol.20,n3,pp.65-71(Out-Dez 2014)	Analisa o mecanismo de resistência bacteriana dos antibióticos na infecção urinária
Scielo	Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas	LOPES,A.A.,ET AL	Rev Ass Med Brasil 1998; 44(3): 196-200	Avalia o aumento da resistência bacteriana às quinolonas
Scielo	Incidência de <i>Escherichia coli</i> resistentes à quinolonas em infecções do trato urinário	MENDES,A.N.,ET AL	Boletim informativo Geum,v.5,n.3,p.52-57 jul./set.2014	configura como estudo epidemiológico a incidência de cepas resistentes à classe das quinolonas nas ITU's

No estudo de Chávez- Jacob (2015), descreve os determinantes de resistência codificados em plasmídeos representam uma fonte continua de mecanismos evolutivos das bactérias que permite neutralizar o efeito tóxico das quinolonas.

Oliveira (2014), diz que o combate à resistência bacteriana é um problema de saúde pública mundial e deve ser abordado sob vários aspectos. Com isso ele faz uma análise a partir da revisão realizada comprova-se que com o passar dos anos as bactérias vem desenvolvendo rapidamente formas de escapar dos antimicrobianos e se instalam com maior facilidade no hospedeiro, prejudicando-o e dessa forma e levando a quadros de infecções que variam de baixa a alta gravidade. Esse fato é preocupante, pois a ciência pode estar perdendo a guerra contra os micro-organismos.

Lopes (1998), enfatiza que o não é possível avaliar, diretamente, os fatores que atua no aumento da resistência das bactérias estudadas as quinolonas. Entretanto, os dados existentes na literatura recomenda que o uso prévio de quinolonas exerce um importante papel no crescimento de bactérias resistentes a essa classe.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise das informações analisadas nesta revisão, fica evidenciado que a infecção do trato urinário é uma patologia constante na população e acomete indivíduos de ambos os sexos e faixa etária, apesar disso as mulheres são as que mais sofrem com esse tipo de infecção. O presente estudo procurou mostrar que o uso indiscriminado de antibióticos é um dos fatores mais determinante para o surgimento de cepas bacterianas resistentes a múltiplas drogas. Na qual se destaca a classe das quinolonas. O uso indiscriminado desses no tratamento de infecções do trato urinário representa um desafio no seu tratamento. Sendo necessário desenvolver estudos que estabeleçam a prevalência dos uropatógenos locais, assim como seu perfil de sensibilidade. Esse processo leva a escolha correta dos antibióticos mais adequados entre as várias opções terapêuticas.

Diante do mostrado, é necessária a conscientização urgente da população quanto aos perigos do seu uso de forma incorreta. E assim fazer com que a população e as equipes de saúde entendam que para fazer uso é importante a utilização de estudos sistemáticos do uso dos antimicrobianos. O objetivo deste trabalho foi abordar através de uma revisão de literatura a atual visão sobre a problemática da resistência bacteriana, debatendo medidas importantes para sua redução de forma que a população entenda o quanto delicada é essa condição.

7 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Principais síndromes infecciosas** – Módulo 1. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_1_2004.pdf Acesso em: 20 de maio. 2019

AJZEN, H., SCHOR, N., **Nefrologia. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar** da unifesp-epm-3. ed.2011

ALBINI, C.A., ET AL., **Infecçõesurinárias**. Uma abordagem multidisciplinar. -1. ed.-Curitiba, PR: CRV,2012

ANVISA, 2008 - **Uso racional de antimicrobiano e resistência microbiana** . http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/introducao.htm. Acesso em:17 de junho de 2019

ANVISA, 2011 - **Medidas de Prevenção e controle da Resistência Microbiana e Programa de uso Racional de Antimicrobianos em Serviços de Saúde** - http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/inicio.htm. Acesso em:19 de junho de 2019

BAPTISTA M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.

BARBERINO, M. G. M. A. **Prevalência de Resistência a Antimicrobianos e Uso de Testes Rápidos no Diagnóstico das Infecções do Trato Urinário Adquiridas na Comunidade**. 2010. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, 2010.

BARROS, E., MACHADO, A., ET AL., **ANTIMICROBIANOS**. -5. Ed: consulta rápida,2013

BRAOIOS, A. et al. **Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v. 45, n. 6, p. 449-456.dez. 2009.

BRAOIOS, A., TURATTI, T, F., ET AL., **Infecção do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos**. *Bras Patol Med Lab* 2009;45(6).449-456

CAUMO, K., **Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar**. *Revista liberato*, v. 11, n. 16, p. 89 – XX, jul/dez. 2010.

CHÁVEZ-JACOBO,V.M et al.**Resistência bacteriana a quinolonas: determinantes codificados em plásmidos***. *REB* 34(1): 4-9,2015

COSTA , L. C. et al. **Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos**.*Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 42, n.3, p. 175- 180. 2010.

COSTA, F. C. **Prevalência e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de microrganismos isolados em urocultura no período de janeiro a dezembro de 2007, em Hospital Municipal de Ibité/MG**. Monografia de conclusão de especialização (Microbiologia Aplicada às Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

COSTA, M. C. et al. **Frequência e Susceptibilidade Bacteriana em Infecções Urinárias – dados de um laboratório de Lisboa**. Parte II. *Ver. Lusófona de ciências e tecnologia da saúde*. v. 6, n. 1, p. 87-103. 2009.

COSTA,N,B.; Estudos dos agentes infecciosos e da resistência bacteriana em infecções do trato urinário. 2011

CUNHA, O. et al – **Utilidade da urocultura.** Acta Pediátrica *Portuguesa*, v. 41, n. 2, p. 51-3. 2010.

FARIA , L. F. C. **Perfil microbiano das uroculturas de pacientes institucionalizados.** 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, 2010.

FERREIRA,V.M., ET AL.,**Infecções comunitárias do trato urinário em Divinópolis,MG: avaliação do perfil de resistência bacteriana e do manejo clínico.**Rev Bras Med Fam Comunidade. Rio de Janeiro,2017 Jan-Dez;12(39):1-13

FILHO,J.S.R., ET AL.,**Infecção do trato urinário.** Medicina (Ribeirão Preto) 2010;43(2): 118-25

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil tratado de medicina interna.** 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 3458 p

HEILBERG, I. P., SCHOR,N.,**Abordagem diagnóstica e terapeutica na infecção do trato urinário – ITU.** Revista assoc med Brasi 2003; 49(1):109-16

KOCH,V,H., ZUCCLOTTO,S,M,C., **Infecção do trato urinário. Em busca de evidências.**Jornal de pediatria – vol.79,2003

KOHANSKI, M. A., D. J. Dwyer, et al. (2010). "How antibiotics kill bacteria: from targets to networks." Nat Rev Micro 8(6): 423-435.

KORB, A. et al. **Perfil de resistência da bactéria *Escherichia coli* em infecções do trato urinário em pacientes ambulatoriais.** Revista de Biologia e Ciências da Terra, v. 13, n. 1. 2013.

LOPES, P. M. et al. ***Escherichia coli* como agente etiológico de infecções do trato urinário em pacientes do município de Viçosa-MG.** Revista Brasileira de Farmácia, v. 93, n. 1, p. 43- 47. 2012.

LOPES, P. M. et al. ***Escherichia coli* como agente etiológico de infecções do trato urinário em pacientes do município de Viçosa-MG.** Revista Brasileira de Farmácia, v. 93, n. 1, p. 43- 47. 2012.

LOPES,H,V., TAVARES,W., **Diagnóstico das infecções do trato urinário.** Rev Ass Med Bras 2005; 51: 301-12.

MARTINS, F.; VITORINO, J.; ABREU, A. **Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas Na Região do Vale do Sousa e Tâmega.**Acta Medica Portuguesa, v. 23, n. 4,p.641-646. 2010.

MOTA,L.M.,VILAR,F.C.,ET AL.,**Uso racional de antimicrobiano.** Medicina (Ribeirão Preto)2010;43(2): 164-72

OLIVEIRA, A. L. D. et al. **Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária.**Revista UNINGÁ Review, v.20, n.3, p.65-71. Out/Dez, 2014.

OLIVEIRA, F. A. **Características de virulência e susceptibilidade a antimicrobianos em estirpes de *Escherichia coli* uropatogênica.** 2011. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

OLIVEIRA,A.L.D., ET AL., **Mecanismo de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária.**ISSN online 2178-2571,2014

PASSADOURO,R., FONSECA,R.,ET AL., **Avaliação do perfil de sensibilidade aos antibióticos na infecção urinária da comunidade.** Acta Med Port 2014;27(6).737-742

RANGEL, M.,TRESSA,Y.,ET AL., **Infecção urinária: do diagnóstico ao tratamento.** Colloquium vitae,jan/jun 2013 5(1):59-67. DOI:10.5747/cv.2013.v005.n1.v075.

RMcontrole,**Mecanismo de resistência bacteriana e seus respectivos locais de ação.** Disponível:http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_a_nimacao.htm,2007. Acesso em: 19 de junho de 2019

RODRIGUES,F.J.B.,BARROSO,A.P.D.,**Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário.** Revista port saúde publica 20011; 29(2):123-131

RORIZ-FILHO, J.S. et al. **Infecção do trato urinário.** Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, n. 2, p. 118-25. 2010. 64

ROSSI,P., RIBEIRO,R.M.,ET AL.,**Infecção urinária não complicada na mulher: diagnóstico.**Rev Assoc Med Bras 2011; 57(3):258-261

SÁEZ-LLORENS, X. et al. **Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country.** Pediatr Infect Dis J. v. 19, p. 200-206. 2000

SILVA, R.O. et al. **Perfil de resistência de enterobactérias em uroculturas de pacientes ambulatoriais na cidade de Aracaju/SE.** Scientia Plena, v. 10, n. 11. 2014.

SILVA, J,M,P.,VASCONCELOS, M.M.A.,ET AL., **Aspectos atuais no diagnóstico e abordagem da infecção do trato urinário.** Rev Med Minas Gerais 20114;24 (Supl 2): S20- S30.

SILVEIRA, S.A. et al. **Prevalência e Suscetibilidade Bacteriana em Infecções do Trato Urinário de Pacientes Atendidos no Hospital Universitário de Uberaba.**RBAC, vol. 42(3): 157-160, 2010

SOUZA,R.B., ET AL., **Mecanismo de resistência às quinolonas em *Salmonella* ssp.**Semina: Ciências Agrárias,Londrina,v.31,n.2,p.431-428,abr./jun.2010

TAVARES, I. V.B.; SA, A. B. **Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários.** Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v.30, n.2, p. 85-100. 2014.

VIEIRA-NETO, O. M. **Infecção do Trato Urinário.** Revista Medicina Ribeirão Preto, v. 36, p. 365-369, abr./dez. 2003.

VILELA, A. P. O. **Prevalência anual e perfil de susceptibilidade de microrganismos isolados de infecções comunitárias e nosocomiais em hospital particular de Belo Horizonte-MG.** 2009. Monografia de conclusão de Especialista (Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada às Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2009.

VILELA, M.A. **Caracterização molecular de isolados bacterianos apresentando mecanismos de resistência a antimicrobianos que atuam na parede celular.** 2009. Tese (Doutorado em genética) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2009.

WALSH, C.; **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance,** ASM Press: Washington, 2003.

LOPES, A.A., ET AL., **Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas.** Rev Ass Med Brasil 1998; 44(3): 196-200

MENDES, N.A., ET AL., **Incidência de *Escherichia coli* resistentes à quinolonas em infecções do trato urinário.** Boletim Informativo Geum, v. 5, n. 3, p. 52-57 jul./set. 2014